



**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN (HOMA-IR) DENGAN OBESITAS
DAN
PERUBAHAN HORMON ANDROGEN PADA PENDERITA
SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK**

Veronica Dhian Rusnasari

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI
SEMARANG
2005**

HALAMAN PENGESAHAN

- 1. JUDUL PENELITIAN** : Hubungan Resistensi Insulin (HOMA-IR) dengan
Obesitas dan Perubahan Hormon Androgen pada
Penderita Sindroma Ovarium Polikistik
- 2. RUANG LINGKUP** : Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam, Ginekologi.
- 3. PELAKSANA PENELITIAN** :
- a. Nama : Veronica Dhian Rusnasari
- b. Peserta : PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas
Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.
- 4. PEMBIMBING PENELITIAN** :
1. Prof. DR.Dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD-KEMD
2. DR. Dr. Wadyo Adiyono SpOG (K)
- 5. Pengesahan/Persetujuan :**

Pembimbing I



(Prof. DR.Dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD-KEMD)

Pembimbing II

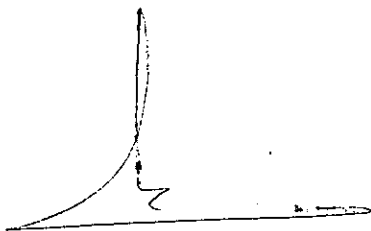


(DR. Dr Wadyo Adiyono SpOGK)

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.	4169/7/PPDS-1/C
Tgl.	4-1-06

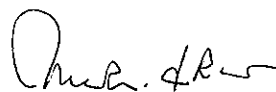
Penelitian ini dilakukan
Di Rumah Sakit Ibu dan Anak Anugerah Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Dokter Kariadi
Semarang

Ketua Bagian/SMF
Ilmu Penyakit dalam FK Undip
RS Dokter Kariadi Semarang



(Prof. DR. Dr. Darmono SpPD-KEMD)

Ketua Program Studi
PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Undip



(Dr. Murni Indrasti SpPD-KGH)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya kami dapat menyelesaikan laporan penelitian karya akhir tentang Obesitas, resistensi insulin (HOMA-IR) dan perubahan hormon androgen pada penderita sindroma ovarium polikistik. Karya akhir ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan keahlian pada bidang Ilmu Penyakit Dalam di FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini dapat terlaksana berkat bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof.DR.Dr.RRJ Djokomoeljanto SpPD-KEMD, Kepala Sub.bagian Endokrinologi, selaku pembimbing dalam penelitian ini, yang memberikan inspirasi topik penelitian, perhatian dan bimbingan selama penelitian. Keluasan ilmu, kesabaran dan kebaikan hati beliau tak akan kami lupakan.
2. DR.Dr. Wadyo Adiyono SpOG (K), atas kesempatan, fasilitas, bimbingan dan perhatian yang telah diberikan selama penelitian di RSIA Anugerah Semarang.
3. Prof. DR.Dr. Darmono SpPD-KEMD, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk selama kami melaksanakan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
4. Dr. Murni Indrasti SpPD-KGH, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam yang selalu memberikan nasehat dan dorongan kepada kami untuk dapat menyelesaikan pendidikan spesialisasi.
5. Tim proposal penelitian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang yang telah banyak membantu kami dalam penyusunan penelitian ini.

6. Dr. M.I. Tjahyati DM, SpPK, selaku konsultan laboratorium GAKI UNDIP, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini di lapangan.
7. Dr. Dwi Pudjonarko M.Kes , Staf pengajar Fisika Medik, yang telah banyak membantu dan membimbing kami dalam menganalisis data sampai selesainya laporan penelitian ini.
8. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, yang telah membimbing dan mendorong kami selama menjalani pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
9. Rekan-rekan residen serta seluruh staf paramedik dan administrasi Bagian Ilmu Penyakit Dalam / RS Dokter Kariadi Semarang , yang telah banyak membantu dan bekerja sama dalam menjalani pendidikan spesialisasi.
10. Seluruh staf paramedik dan administrasi RSIA Anugerah Semarang, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini.
11. Para pasien yang telah menyediakan diri sebagai responden penelitian ini dan sebagai 'guru' selama menjalani pendidikan spesialisasi di bagian Ilmu Penyakit Dalam.
12. Orang tua kami, Bapak L. Roeswadi dan Ibu Vita Agnes Sukarnani yang terkasih, mertua dan keluarga besar yang selalu mendorong, mendoakan dan membantu secara moral maupu material selama ini.
13. Suami tercinta A.Agung Nugroho, Ph.D. yang setia mendampingi dan memberikan dorongan semangat tanpa henti , perhatian dan kasih yang tulus selama kami menempuh pendidikan spesialisasi yang cukup panjang ini.
14. Ananda tersayang Gregorius Ariyo Kresnadhi dan Chatarina Astri Adhiani, kehadiran dan rasa sayang kalian semakin memberikan dorongan untuk menempuh pendidikan spesialisasi ini.

15. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, atas segala bimbingan dan dorongan selama kami menjalani pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan yang maha kasih senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Hipotesis	2
D. Tujuan Penelitian	3
E. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Definisi	4
B. Patogenesis	4
C. Diagnosis	9
D. Obesitas pada SOPK	15
E. Kerangka teori	17
F. Kerangka konsep	17
BAB III. METODE PENELITIAN	18
A. Rancangan penelitian	18
B. Tempat penelitian	18
C. Waktu penelitian	18
D. Populasi dan Subjek penelitian	18
E. Variabel penelitian	20
F. Definisi operasional variabel lain	20
G. Analisis data	21
H. Alur penelitian	22
BAB IV HASIL PENELITIAN	23
A. Ciri Kasus Penelitian	23
B. Jenis Obesitas	25
C. Hubungan resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion dan free testosterone	26

BAB V.	PEMBAHASAN	31
	A. Insidens resistensi insulin pada penderita SOPK	31
	B. Hubungan resistensi insulin dengan obesitas	31
	C. Perubahan kadar hormon androgen pada SOPK	32
	D. Manfaat temuan resistensi insulin (HOMA-IR) yang mendasari SOPK	33
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	33
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Persentase berbagai temuan klinis pada SOPK	9
Tabel 2. Kriteria diagnostik ovarium polikistik dengan ultrasonografi	10
Tabel 3. Kadar normal berbagai metabolit androgen yang sering diukur	13
Tabel 4. Keuntungan dan kerugian beberapa uji pengukuran resistensi insulin	13
Tabel 5. Klasifikasi berat badan untuk orang Asia	16
Tabel 6. Karakteristik klinik subjek penelitian	23
Tabel 7. Hubungan Resistensi insulin terhadap obesitas pada penderita pada SOPK.....	26
Tabel 8. Hubungan Resistensi Insulin dengan Hormon Androstenedion	27
Tabel 9. Hubungan Resistensi Insulin dengan Hormon <i>Free Testosteron</i>	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. USG transvaginal ovarium normal	11
Gambar 2. USG transvaginal ovarium polikistik	11
Gambar 3. Kerangka teori	17
Gambar 4. Kerangka konsep	17
Gambar 5. Alur penelitian	23
Gambar 6 Profil SOPK terhadap jenis fertilitas	24
Gambar 7. Profil SOPK terhadap Resistensi Insulin	24
Gambar 8. Profil SOPK terhadap Indeks Massa Tubuh	25
Gambar 9. Garfik kategori IMT terhadap resistensi insulin	26
Gambar 10. Grafik variabilitas pengukuran hormon androstenedion terhadap resistensi insulin	27
Gambar 11. Grafik variabilitas pengukuran hormon androstenedion terhadap resistensi insulin (boxplot)	28
Gambar 12. Grafik variabilitas pengukuran hormon <i>free testosterone</i> terhadap resistensi insulin	29
Gambar 13. Grafik variabilitas pengukuran hormon <i>free testosterone</i> terhadap resistensi insulin (boxplot)	30

Hubungan Resistensi Insulin (HOMA-IR) dengan Obesitas dan Perubahan Hormon Androgen pada Penderita Sindroma Ovarium Polikistik

Abstrak

LATAR BELAKANG : Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK) diderita oleh 5 – 10% wanita usia reproduksi. Kelainan utamanya berupa anovulasi, infertilitas dan gejala hiperandrogenisme. Etiologi dan patogenesis SOPK belum pasti. Salah satu penyebab SOPK yang banyak dikemukakan akhir-akhir ini adalah resistensi insulin.

TUJUAN : Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita SOPK di RSIA Anugerah Semarang, serta hubungannya dengan obesitas dan perubahan hormon androgen yang terjadi.

BAHAN DAN CARA : Disain penelitian adalah studi potong lintang. Subjek penelitian adalah penderita SOPK di RSIA Anugerah Semarang. Pada penderita yang memenuhi kriteria, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium yang meliputi gula darah puasa, insulin puasa, hormon androstenedion dan *free testosterone*. Pemeriksaan laparoskopi dilakukan untuk mendiagnosis Ovarium Polikistik. Diagnosis SOPK menggunakan kriteria menurut kriteria *The Rotterdam ESHEE/ARM* tahun 2003. Perhitungan resistensi insulin menggunakan rumus HOMA-IR. Dilakukan analisis statistik dengan *Chi-square test* atau *Fischer exact test* untuk mengetahui hubungan/perbedaan antar variabel.

HASIL : Didapatkan 35 kasus SOPK, 82,9% dengan resistensi insulin (+) dan 17,1% resistensi insulin (-). Pada studi ini didapatkan 25,7% pasien SOPK obes dan 74,3% non obes. Subjek yang menunjukkan peningkatan hormon androstenedion dan *free testosterone* sebesar 34,5% dan 17,1%. Pada kelompok resistensi insulin (+): 89,7% non obes dan 10,7% obes. Pada kelompok ini, subjek yang menunjukkan peningkatan hormon androstenedion dan *free testosterone* 37,9% dan 17,2%. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-); 85,7% non obes dan 14,3% obes. Pada kelompok ini, subjek yang menunjukkan peningkatan hormon androstenedion dan *free testosterone* masing-masing sebesar 16,7%.

KESIMPULAN : Frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita SOPK adalah sebesar 82,9%. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara resistensi insulin terhadap perubahan hormon androstenedion dan *free testosterone* pada penderita SOPK.

Kata kunci : Sindroma Ovarium Polikistik, HOMA-IR, Hiperandrogen, Obesitas

Relation between Insulin Resistance (HOMA-IR) with Obesity and Change of Androgen Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients

Abstract

BACKGROUND: Polycystic ovary syndrome (PCOS) occurs 5-10% among woman of reproductive age. Its major clinical manifestation is anovulation, infertility, and hyperandrogenism. The etiology and pathogenesis of PCOS are still obscure. Recent investigations have shown that the insulin resistance contributes to the major caused of PCOS.

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate the insulin resistance frequency by means of HOMA-IR method in PCOS patients at RSIA Anugerah Semarang, and to find correlation of PCOS patients with obesity and the change of her androgen hormone.

MATERIAL AND METHOD: This was cross sectional study. Patients with PCOS at Anugerah Hospital Semarang were studied. The subjects were treated by standard procedures such as: anamnesis, physical examination and laboratory test included fasting blood glucose, fasting insulin, androstenedion, estradiol and free testosterone hormones. Laparoscopy examination was utilized to diagnose the polycystic ovary. The diagnosis of PCOS was carried out according to The Rotterdam ESHEE/ARM 2003 criteria. The insulin resistance was calculated by HOMA-IR formula. The relation among the variables was determined by means of statistical analysis of Chi-square and Fischer exact test.

RESULTS: We have studied 35 cases of PCOS, 82,9% was insulin resistant (+) and 17,1% insulin resistant (-). In this study, we found 25,7% was obese and 74,3% was non obese. The subjects showed an increment of androstenedion and free-testosterone hormones of 34.5% and 17.1%, respectively. In the group of insulin resistant (+): 89.7% was non-obese and 10.3% was obese. In this group, the subjects showed an increment of androstenedion and free testosterone hormones of 37.9% and 17,2%, repectively. While in the group of insulin resistant (-), 85.7% was non-obese and 14.3% was obese. In this group, the subjects showed an increment of androstenedion and free testosterone hormones of 16.7%.

CONCLUSION: This study concludes that insulin resistance frequency in PCOS patients obtained by means of HOMA-IR method is 82.9%. There is no different in insulin resistance frequency between obese and non-obese PCOS were found. Furthermore, a correlation study does not show a significant difference between insulin resistant and the change of androstenedion and free-testosterone hormones in PCOS patients.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome, HOMA-IR, Hyperandrogenism, Obesity.

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) adalah suatu gangguan pada masa reproduksi wanita dengan etiologi multifaktorial.. Gejala kliniknya merupakan suatu kumpulan gejala seperti amenore , oligomenore, infertilitas, hirsutisme, akne, dan obesitas.^{1,2,3}

Sindroma ovarium polikistik didapatkan pada 5 – 10% wanita usia reproduksi . Kelainan utamanya berupa anovulasi dan merupakan penyebab infertilitas yang cukup penting.^{2,3}

Hingga kini etiologi dan patogenesis SOPK sendiri belum seluruhnya terungkap. Akhir-akhir ini telah dipahami bahwa ada dua hal utama yang mendasari patogenesis SOPK yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi LH. Peningkatan kadar insulin yang terjadi akibat adanya resistensi insulin di jaringan perifer akan merangsang produksi androgen ovarium. Insulin juga menekan kadar *sex hormon binding globulin* (SHBG), sehingga androgen-bebas meningkat. Peningkatan androgen akan mempengaruhi lingkungan ovarium menjadi androgenik, gangguan sistem aromatisasi androgen menjadi estrogen sehingga memicu terjadinya atresia folikel lebih dini.^{1,2}

Dengan diketahui bahwa salah satu penyebab dari sindroma ovarium polikistik adalah resistensi insulin , maka berbagai penelitian telah dipakai untuk menilai resistensi insulin melalui uji toleransi glukosa oral, uji toleransi insulin, infus glukosa secara berkesinambungan, klem euglikemik.⁴

Selama ini, klem euglikemik dianggap sebagai baku emas pengukuran resistensi dan defisiensi insulin. Pemeriksaan ini memerlukan banyak waktu, mahal, rumit, dan tidak

dapat dipakai dalam skala besar,⁵ sedangkan *Homeostasis Model Assesment* (HOMA-IR), yang diusulkan sebagai pemeriksaan standar, dapat dipakai karena sederhana, mempunyai korelasi tinggi dengan klem euglikemik, banyak dipakai pada penelitian epidemiologi, dan perhitungannya menggunakan pengukuran insulin dan glukosa plasma puasa.⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita sindroma ovarium polikistik di RSIA Anugerah Semarang yang dihubungkan dengan obesitas dan perubahan hormon androgen yang terjadi.

B. RUMUSAN MASALAH

1. Bagaimana frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita sindroma ovarium polikistik?
2. Adakah hubungan antara resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK?
3. Adakah hubungan antara resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion dan *free testosterone* pada penderita SOPK?

C. HIPOTESIS

1. Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab dari SOPK.
2. Ada hubungan antara resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK.
3. Ada hubungan antara resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion dan *free testosterone* pada penderita SOPK.

D. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum :

Mengetahui frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR, serta hubungannya dengan obesitas dan perubahan hormon androgen pada penderita SOPK.

2. Tujuan khusus :

2.1 Mengetahui frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita SOPK

2.2 Mengetahui hubungan resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK.

2.3 Mengetahui hubungan resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion dan *free testosterone* pada penderita SOPK.

E. MANFAAT PENELITIAN

Memberikan informasi tentang peran resistensi insulin kepada masyarakat, khususnya para wanita usia reproduksi sehingga dapat memahami dan menekan morbiditas pada penderita SOPK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI DAN ETIOLOGI

Sampai sekarang belum ada kesepakatan untuk definisi yang tepat untuk Sindroma ovarium polikistik. Pada tahun 1935 Stein dan Levental pertama kali menemukan suatu gejala kompleks yang berhubungan dengan anovulasi yang kemudian disebut sebagai *Syndrome Stein Levental* atau Sindroma ovarium polikistik. Kelainan ini bukan suatu penyakit, melainkan merupakan suatu kumpulan gejala seperti amenore, oligomenore, infertilitas, hirsutisme, akne dan pembesaran kedua ovarium.^{1,3,4}

Penyebab kausal sindroma ovarium polikistik sampai saat ini belum jelas terungkap, tetapi beragam teori dikemukakan sebagai dasar terjadinya kelainan ini. Lobo dan Dunaif (1996) telah menjumpai adanya hubungan antara resistensi insulin, penurunan kadar *sex hormon binding globulin* (SHBG) dan peningkatan *Luteinizing Hormone* (LH) serum pada SOPK.^{1,2} Goldseher and Young (1992) menyatakan pada penyakit ovarium polikistik didapatkan 20-50% resistensi insulin, bahkan Lobo(1996) menyatakan bahwa 80% dari SOPK diakibatkan oleh terjadinya resistensi insulin.¹ Hal ini diperkuat dengan pemberian metformin dan troglitazone pada kasus SOPK baik yang resisten maupun tidak resisten terhadap klomifen sitrat ternyata terbukti memperbaiki siklus haid dan ovulasi.⁷

B. PATOGENESIS

Hasil teori terdahulu, kelainan ini dikelompokkan ke dalam penyakit oleh karena penebalan tunika albugenia ovarium yang menghambat terjadinya ovulasi, seperti yang

dilaporkan oleh Irving F Stein dan Michael Leventhal pada tahun 1935 sehingga disebut sebagai Syndrome Stein leventhal.⁴

Etiologi dan patogenesis secara pasti dari kelainan ini belum pasti, namun pada beberapa penelitian selanjutnya disepakati kelainan ini dipengaruhi secara genetik melalui *autosomal dominant mode of inheritance* (terutama dari paternal origin).

Patogenesis SOPK, meliputi :

1. Sekresi gonadotropin yang abnormal.
2. Steroidogenesis yang abnormal
3. Resistensi insulin
4. Disregulasi P450 c 17
5. Genetik

Ad 1. Sekresi gonadotropin yang abnormal

Wanita dengan siklus menstruasi normal akan berbeda dengan wanita SOPK. Pada wanita dengan SOPK akan menunjukkan sekresi LH yang tinggi dan sekresi FSH yang rendah secara konstan.^{8,9,10,11} Peningkatan rasio LH/FSH 2-3:1 secara laboratoris dipakai untuk menunjukkan sekresi gonadotropin yang meningkat. Peningkatan serum LH pada wanita dengan SOPK antara 30%-90%^{12,13}

Salah satu mekanisme yang mendasari regulasi abnormal GnRH pada SOPK sampai saat ini tetap belum jelas. Beberapa teori menyatakan bahwa ada perubahan input sistem neuronal GnRH yang disebabkan oleh insulin, IGFs dan steroid sex selama fase pubertas yang akan menginduksi terjadinya disregulasi GnRH.^{14,15} Peningkatan kadar estrone yang kronik, aromatisasi estrogen yang lemah secara perifer dari androstenedion pada SOPK diduga pula menghambat sensitivitas GnRH secara langsung pada sintesis gonadotropin melalui reseptor GnRH.¹⁶ Beberapa studi telah dikerjakan untuk memastikan adanya abnormalitas dari fungsi

neurotransmitter (dopamin, opioid, sistem alfa adrenergik) pada patogenesis SOPK, namun sampai saat ini belum dapat dipastikan peran neurotransmitter pada sekresi gonadotropin yang abnormal pada wanita dengan SOPK.¹⁷

Ad 2. Steroidogenesis yang abnormal

Abnormalitas steroidogenik adrenal umum didapatkan pada wanita dengan hiperandrogenisme termasuk pada SOPK.¹⁸ Walaupun pasien dengan SOPK terutama menunjukkan peningkatan produksi androgen dari ovarium, peningkatan kadar androgen adrenal terutama *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS) terdapat pada 20-30% pasien SOPK. Androgen adrenal mempunyai kontribusi pada phenotype SOPK, yaitu hirsutisme. Secara keseluruhan penyebab dari peningkatan kadar androgen adrenal yang berlebihan pada SOPK belum jelas diketahui. Peningkatan kadar androgen adrenal pada SOPK tampaknya ditentukan oleh faktor ekstra adrenal seperti steroid ovarian dan insulin. Meskipun demikian, efek utama dari androgen ekstra adrenal dan insulin adalah meningkatkan aktivitas sulfotransferase, menghambat konversi DHEA menjadi DHEAS. Percobaan secara in vivo menunjukkan bahwa androgen dan insulin mempunyai peran yang terbatas dalam regulasi dari sirkulasi kadar androgen adrenal pada SOPK dan pada pasien dengan DM tipe 2. Secara keseluruhan, tampaknya kadar androgen adrenal pada SOPK terutama merupakan refleksi dari faktor –faktor yang diturunkan. Pada SOPK kelebihan androgen adrenal mungkin menggambarkan abnormalitas steroidogenesis yang diturunkan.^{4,19}

Ad 3. Resistensi insulin

Achard dan Thiers (1921) untuk pertama kalinya mendeskripsikan patofisiologi terjadinya hiperandrogenisme dan metabolisme insulin pada laporannya yang terkenal *Diabetes des femmes a Barbe* (diabetes pada wanita yang berjambang). Pada tahun 1976 selanjutnya

Kahn mendeskripsikan terjadinya virilisasi yang signifikan pada wanita muda dengan resistensi insulin yang berat. Deskripsi ini menimbulkan banyak penelitian mengenai sekresi insulin pada wanita dengan hiperandrogenik.^{20,21,23}

Dengan menggunakan klem euglikemik, Dunaif telah membuktikan adanya hiperinsulinemia pada pasien SOPK. Pada penelitian tersebut disebutkan bahwa keadaan resistensi insulin ini bersifat independen dan aditif terhadap obesitas. Pada penderita SOPK yang obes selain mengalami resistensi insulin juga mengalami defek relatif pada sekresi insulin. Ini berarti terdapat defek pada sel β pankreas yang berakibat ketidakmampuan mengompensasi keadaan resistensi insulin.^{21,24}

Terdapat tiga jenis resistensi insulin pada jaringan target, pertama : jumlah reseptor yang berkurang, kedua : ikatan insulin reseptor yang berkurang dan ketiga : kegagalan sinyal post reseptor. Penelitian menunjukkan bahwa reseptor insulin pada SOPK ternyata normal dan tidak menunjukkan mutasi genetik. Selain itu, ikatan antara insulin dan reseptornya juga berlangsung normal. Adanya gangguan pada kejadian selanjutnya menunjukkan bahwa gangguan resistensi insulin terjadi pada tingkat post reseptor. Hasil penelitian tersebut telah membuktikan bahwa separuh wanita obes dengan SOPK mengalami defek pada autofosforilasi reseptor. Fosforilasi tirosin yang seharusnya berlangsung menjadi berkurang dan terjadi fosforilasi serin yang pada penelitian in vitro telah terbukti menurunkan sinyal *downstream* reseptor insulin. Data tersebut menunjukkan bahwa resistensi insulin yang terjadi pada SOPK memiliki patofisiologi yang unik, berbeda dengan resistensi insulin yang lain.^{4,9,25}

Hubungan antara hiperinsulinemia dengan hiperandrogenemia kini semakin jelas. Insulin secara langsung akan meningkatkan produksi hormon steroid pada ovarium yang potensinya lebih rendah dibandingkan efek steroidogenesis FSH dan LH. Pada kadar yang tinggi, insulin akan berikatan dengan reseptor *insulin-like growth factor* (IGF) tipe I yang secara struktural mirip dengan reseptor insulin. Keduanya bekerja dengan memberikan sinyal

untuk terjadinya autofosforilasi tirosin pada reseptornya. IGF bekerja pada sel teka untuk meningkatkan respon terhadap LH. Rangsangan reseptor IGF oleh insulin akan meningkatkan produksi androgen pada sel teka.^{4,20,25}

Selain efek langsung terhadap ovarium, insulin juga menurunkan produksi *sex hormone-binding globulin* (SHBG) di hepar. Hal ini mengakibatkan menurunnya kadar SHBG serum dan meningkatnya androgen-bebas . Pada hepar, kadar insulin yang tinggi juga akan menurunkan kadar *insulin-like growth factor –binding protein tipe 1* (IGF BP-1). Sedangkan pengaruh insulin terhadap peningkatan produksi androgen di adrenal belum dapat dibuktikan.^{4,9}

Keadaan hiperinsulinemia sangat berperan pada terjadinya anovulasi dan penebalan stroma ovarium. Seperti telah disebutkan penelitian *in vitro* pada folikel pasien dengan SOPK menunjukkan adanya respon yang prematur terhadap LH dan mengakibatkan berhentinya pertumbuhan folikel.^{9,25}

Efek mitogenik insulin pada sel stroma ovarium menyebabkan terjadinya hiperplasia stroma ovarium seperti yang tampak pada gambaran ultrasonografi pasien SOPK.²⁶

Ad 4. Disregulasi P450 c 17

Defek pada gen pembentuk *P450 c 17* yang mengkode aktivitas *17 α -hidroksilase* dan *17, 20-lyase*, dapat berakhir pada terjadinya SOPK melalui peningkatan pembentukan androgen pada sel teka dan adrenal. Diperkirakan pula bahwa gen ini terdapat pada kromosom 10 dan diekspresikan berlebih sehingga terjadi peningkatan androgen pada SOPK^{1,27}

Ad 5. Genetik

Pengamatan terhadap adanya *cluster familial* pada anovulasi dan Ovarium polikistik (OPK) mengarahkan adanya dasar genetik pada SOPK. Anggota keluarga wanita dengan anovulasi, hiperandrogenemia dan OPK menunjukkan peningkatan insiden hiperinsulinemia

pada wanita dengan pertumbuhan jambang yang prematur (*prematur baldness*) pada anggota keluarga laki-laki. Studi awal menunjukkan adanya lokus pada gen yang mengatur produksi insulin yang mengkode enzim P450 scc (CYP 11 a), tetapi bukan P450 c 17.^{1,4,27}

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya kecenderungan penurunan sifat secara autosomal dominan.^{1,4,27}

C. DIAGNOSIS

Secara umum untuk menegakkan diagnostik SOPK dengan menggunakan kriteria klinis, ultrasonografis dan laboratoris.

Kriteria klinis

Kriteria klinis ini meliputi hirsutisme, obesitas, akne, oligomenore atau amenore, perdarahan uterus disfungsi dan infertilitas. Masalah terbanyak yang ditemukan adalah infertilitas. Persentase masing-masing gejala dan tanda tersebut tampak pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Persentase berbagai temuan klinis pada SOPK (n=1079)

Temuan	%
Infertilitas primer dan sekunder	74
Hirsutisme	69
Anovulasi	51
Oligomenore	37
Obesitas	33
Perdarahan uterus disfungsi	29
Akne	21

Sumber : Poison DW, Adams J, Wadsworth J. Polycystic Ovaries: A Common Findinf in Normal Woman. Lancet 1998; 1:870-2.

Kriteria ultrasonografi

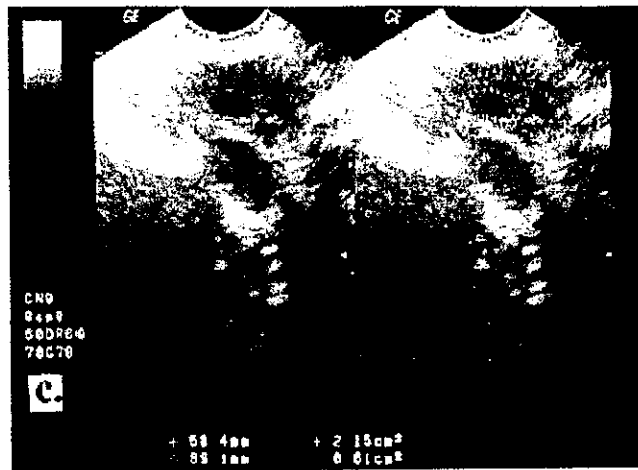
Temuan ultrasonografi ovarium polikistik dijumpai sebanyak 75% dari seluruh pasien SOPK. Penggunaan ultrasonografi transabdominal mempunyai spesifisitas tinggi, tetapi kurang sensitif terutama pada wanita obes. Pada kasus seperti itu sebaiknya digunakan USG transvaginal. Penelitian Farquhar menyebutkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara USG transabdominal dan transvaginal dalam menemukan gambaran ovarium polikistik. Berikut kriteria penampakan ovarium polikistik pada ultrasonografi.^{29,30}

Tabel 2. Kriteria diagnostik ovarium polikistik dengan ultrasonografi

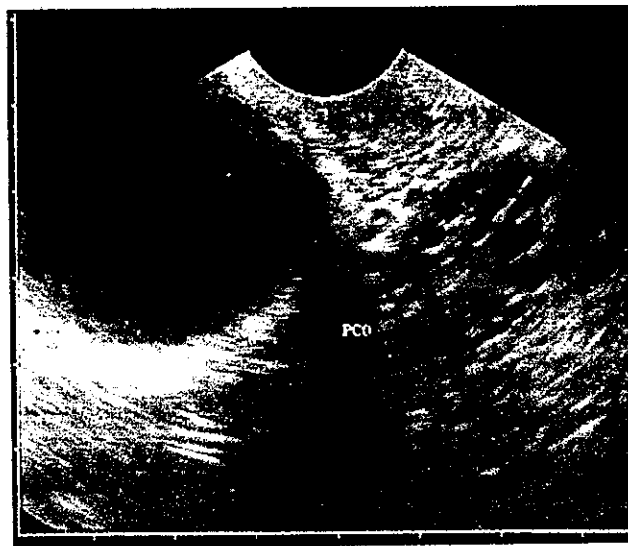
Jenis USG	Kriteria diagnostik
Transabdominal	<ul style="list-style-type: none">- penebalan stroma- >10 folikel berdiameter 2-8 mm di subkorteks dalam satu bidang
Transvaginal	<ul style="list-style-type: none">- penebalan stroma 50%- volume ovarium >10 cm³- >12 folikel dengan diameter 2 – 10 mm dalam satu bidang.

Sumber : Khalid A. Irregular or absent periods-what can an ultrasound scan tell you?. Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynecology.2004;18(1).

Dibawah ini terdapat gambar yang menunjukkan hasil USG tranvaginal pada penderita ovarium polikistik dan pada ovarium normal.³⁰



Gambar 1. USG transvaginal ovarium normal



Gambar 2. USG transvaginal ovarium polikistik

Istilah ovarium polikistik pada sindrom ini dapat menimbulkan kerancuan karena ternyata gambaran folikel multipel pada ovarium kurang sensitif dibandingkan dengan penebalan stroma dan pembesaran volume ovarium. Penelitian terbaru menyatakan bahwa perbandingan luas stroma dengan area ovarium total (S/A) merupakan kriteria yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang sangat memuaskan (keduanya 100%). *Cut off point* yang dipakai pada penelitian ini adalah 0,34. Penemuan USG dengan *Color Doppler* dikatakan dapat meningkatkan kemampuan mendeteksi ovarium polikistik dan akan menjadi alat standard di masa mendatang.³⁰

Kriteria laboratoris

Kriteria laboratoris adalah pemeriksaan kadar hormon reproduksi dan insulin. Kadar hormon yang terpenting adalah androgen, insulin dan LH/FSH.

1. Androgen

Androgen pada wanita dihasilkan di ovarium dan korteks adrenal. Ovarium menghasilkan testosteron, androstenedion dan dehidroepiandrosteron (DHEA), sedangkan adrenal dapat menghasilkan ketiganya ditambah dengan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS). DHEAS secara eksklusif dihasilkan oleh korteks adrenal sebanyak 20 mg/hari. Androstenedion dihasilkan oleh ovarium dan adrenal dalam jumlah yang relatif seimbang dan merupakan sumber konversi menjadi testosteron di jaringan perifer. Testosteron merupakan androgen yang lebih poten, dihasilkan sebanyak 0,2-0,3 mg/hari.

Kadar androgen yang dapat diperiksa adalah testosteron, androstenedion, testosteron-bebas, dehidroepiandrosteron (DHEA) atau dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) dan Dehidrotestosteron (DHT). Kadar normal masing-masing metabolit tampak pada tabel 3. Perlu diperhatikan bahwa dapat terjadi perbedaan pada laboratorium yang berbeda. Hal ini sangat tergantung pada alat dan tehnik yang digunakan.⁹

Tabel 3. Kadar normal berbagai metabolit androgen yang sering diukur

Jenis androgen	Kadar normal
Testosteron	20 - 70 ng/dl
Testosteron bebas	1- 8 pg/ml
Androstenedion	20 - 250 ng/dl
DHEA	130 - 980 ng/ml
DHEAS	0,5 - 2,8 ug/ml

Sumber : Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory Evaluation of Hirsutisme. Clinical Obstet gynecol 1991;34(4).

2. Resistensi insulin

Adanya resistensi insulin dapat dinilai dengan beberapa tehnik pemeriksaan berikut beserta keuntungan dan kerugiannya.⁴

Tabel 4. Keuntungan dan kerugian beberapa uji pengukuran resistensi insulin

Jenis tes	Keuntungan	Kerugian
Toleransi glukosa oral	Mudah dikerjakan	Dipengaruhi penyerapan glukosa usus
Toleransi insulin iv	Dapat menunjukkan Indeks aktivitas insulin	Dapat terjadi hipoglikemia
Infus glukosa berkesinambungan	Dapat menunjukkan kerja insulin	Bergantung pada validitas tera
Tehnik klem euglikemik	Dapat mengukur kerja insulin secara kuantitatif	Mahal dan sulit
Nisbah gula darah puasa/insulin puasa	Mudah dikerjakan	Dipengaruhi kadar gula darah sewaktu

Sumber : Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. USA . 1999.

Pada penelitian ini resistensi insulin dihitung dengan menggunakan rumus HOMA-IR :

$$\text{Resistensi insulin} = \frac{\text{Insulin puasa (} \mu \text{ ui/ml) x glukosa puasa (mmol/l)}}{22,5}$$

nilai normal menurut Matthew <1 (satu)⁶

3.LH/FSH

Peningkatan kadar LH serum, terutama jika konsisten pada dua kali pengukuran saat menstruasi atau secara acak pada wanita oligo/amenorea, sangat berhubungan dengan adanya SOPK. Rasio LH: FSH telah dibuktikan sebagai kriteria diagnostik yang kurang sensitif dibandingkan dengan kadar LH saja. Hanya 50 % wanita dengan SOPK yang mempunyai nilai FSH yang abnormal. Bahkan bila nilai yang dipakai adalah 3, hanya 20% yang mempunyai nilai abnormal. *Cut off point* yang dipakai untuk mengatakan adanya peningkatan LH sangat tergantung pada alat yang dipakai. Secara umum disepakati bahwa kadar LH >10 IU/L dianggap memenuhi kriteria SOPK.¹

Konsensus Diagnostik

The Rotterdam ESHEE/ARM (2003) yang disponsori oleh *PCOS Consensus Workshop Group* membuat kesepakatan baru untuk kriteria diagnostik SOPK yaitu :

1. Oligo atau anovulasi.
2. Tanda klinik dan atau gejala dari hiperandrogenisme
3. Ovarium polikistik

Dan etiologi lain harus dieksklusi (hiperplasia adrenal kongenital, tumor yang menghasilkan androgen, Sindrome Cushing).

Berdasarkan kriteria baru ini maka untuk diagnosis SOPK harus memenuhi 2 dari 3 kriteria tersebut. Tanda klinik hiperandrogenisme adalah hirsutisme dan akne. Pemeriksaan biokimia untuk hiperandrogen meliputi Free testosteron atau testosteron total serta androstenedion atau DHEAS.⁹

Pada penelitian ini ovarium polikistik ditegakkan dengan USG transvaginal dan laparoskopi. Pemeriksaan laparoskopi dilakukan dengan pertimbangan ovarium polikistik akan terdiagnosis dengan lebih baik karena gambaran makroskopisnya yang khas. Ovarium akan terlihat membesar dengan tunika albugenia yang tampak putih, licin dan mengkilat menyerupai kulit kerang diselingi oleh kista kecil-kecil kebiruan yang membayang di bawah korteks ovarium. Laparoskopi juga bisa sekaligus untuk tindakan terapi.³²

D.OBESITAS PADA SOPK

Obesitas adalah keadaan dimana terdapat penimbunan lemak berlebihan di dalam tubuh yang secara klinik biasanya dinyatakan dalam bentuk indeks masa tubuh ($IMT > 30 \text{ kg/m}^2$). Untuk orang Asia, kriteria Obesitas apabila $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$.³³

Pada tabel 5 di bawah ini terdapat klasifikasi berat badan untuk orang Asia (WHO tahun 1999).³⁴

Tabel 5. Klasifikasi berat badan untuk orang Asia

Klasifikasi	IMT (Kg/m ²)
BB Kurang	< 18,5
BB Normal	18,5 – 22,9
BB lebih	≥ 23,0
BB lebih dengan risiko	23,0 - 24,9
Obes I	25,0 – 29,9
Obes II	≥ 30

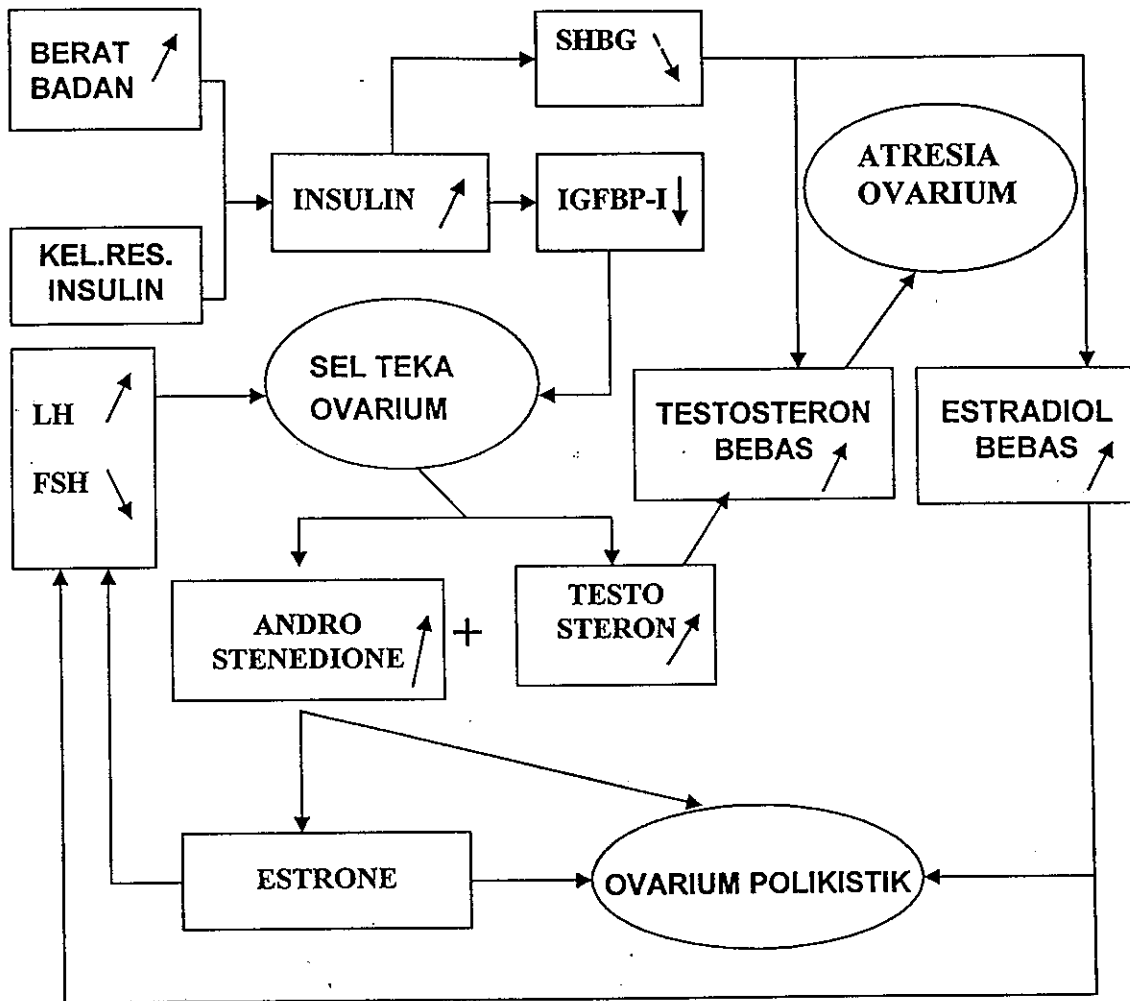
Sumber : Perkeni. Konsensus pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2002.

Ternyata berbagai komplikasi obesitas lebih erat hubungannya dengan obesitas sentral (visceral) yang penetapannya paling baik dengan mengukur lingkar pinggang (*waist circumference*). Untuk orang Asia, bila lingkaran perut > 90 cm bagi pria dan > 80 cm bagi wanita, sudah termasuk obesitas sentral.³³

Pada 50 – 60% SOPK terdapat obesitas, dan lebih kurang 75% infertilitas anovulasi adalah SOPK. Infertilitas merupakan risiko logis dari anovulasi. Obesitas menyebabkan anovulasi karena :

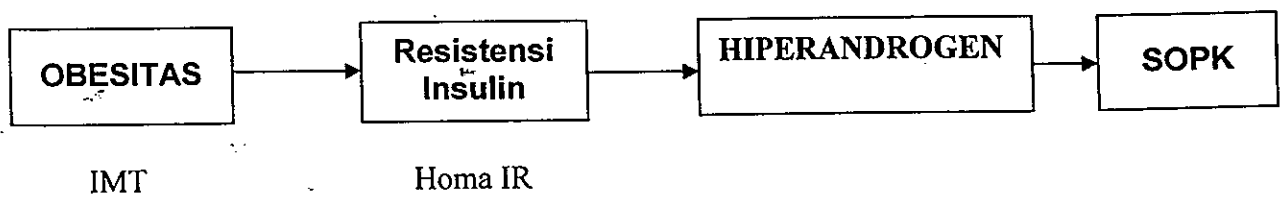
1. Hiperandrogen dan kadar estrogen perifer meningkat akibat adanya konversi androgen estrogen di jaringan lemak/ perifer.
2. Kadar SHBG menurun sehingga seks steroid bebas meningkat.
3. Hiperinsulin (resistensi insulin), yang merangsang sel teka sehingga produksi androgen meningkat.³⁵

E. KERANGKA TEORI



Gambar 3. Kerangka teori

F. KERANGKA KONSEP



Gambar 4. Kerangka konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* disain

B. Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di RSIA Anugerah Semarang.

C. Waktu penelitian.

Bulan Januari 2002 – jumlah data yang diperlukan terpenuhi.

D. Populasi dan Subjek penelitian

Populasi target : penderita SOPK

Populasi terjangkau : Penderita SOPK yang berobat di poliklinik RSIA Anugerah Semarang yang memenuhi :

Kriteria inklusi

-Wanita usia subur dengan infertilitas primer/sekunder dan memenuhi konsensus diagnosis SOPK.

Kriteria eksklusi

-Meminum obat untuk terapi hormonal seperti pil KB, prednison, anti diabetik, pengobatan hormon untuk jerawat.

-Diabetes melitus

Dengan perhitungan jumlah sampel penelitian sebagai berikut :

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d}$$

n = besar sampel

P : populasi SOPK (dari pustaka 10%)

Q = 1- P

= 90%

d = Power yang hendak dicapai (90 %)

= 0,1

α = tingkat kemaknaan (95%)

$Z\alpha$ = 1,96

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,1 \times 0,9}{(0,1)^2} = 35$$

Dengan tehnik sampling sebagai berikut sampling :

Semua penderita infertilitas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang berobat ke poliklinik RSIA Anugerah Semarang. Data dikumpulkan selama januari – jumlah data terpenuhi sesuai dengan jumlah perhitungan sampel . Metoda pengumpulan data meliputi wawancara, pemeriksaan fisik, USG transvaginal dan laparoskopi, pemeriksaan laboratorium di laboratorium GAKI. Subjek yang akan diikuti sertakan dalam penelitian diberi penjelasan tentang tujuan penelitian. Semua subjek yang bersedia ikut dalam penelitian harus menandatangani *informed consent*.

E. Variabel penelitian

a. Variabel bebas : Obesitas dengan definisi operasional sebagai berikut :

Obes : $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Kriteria Asia Pasifik)

Non-obes : $IMT < 25 \text{ kg/m}^2$ (Kriteria Asia Pasifik)

b. Variabel perantara : Resistensi insulin menggunakan HOMA-IR dengan kriteria operasional sebagai berikut

HOMA-IR :

$$\text{Resistensi insulin} = \frac{\text{Insulin puasa (} \mu \text{ ui/ml) x glukosa puasa (mmo/l)}}{22,5}$$

nilai normal menurut Matthew < 1 (satu)

c. Variabel tergantung : SOPK dengan definisi operasional sebagai berikut

Diagnosis SOPK ditetapkan : paling sedikit terdapat 2 dari 3 kriteria sebagai berikut :

1. Oligo atau anovulasi.
2. Tanda klinik dan/atau gejala dari hiperandrogenisme, meliputi hirsutisme, akne
3. Ovarium polikistik dengan USG tranvaginal dan laparoskopi

F. Definisi operasional variabel lain :

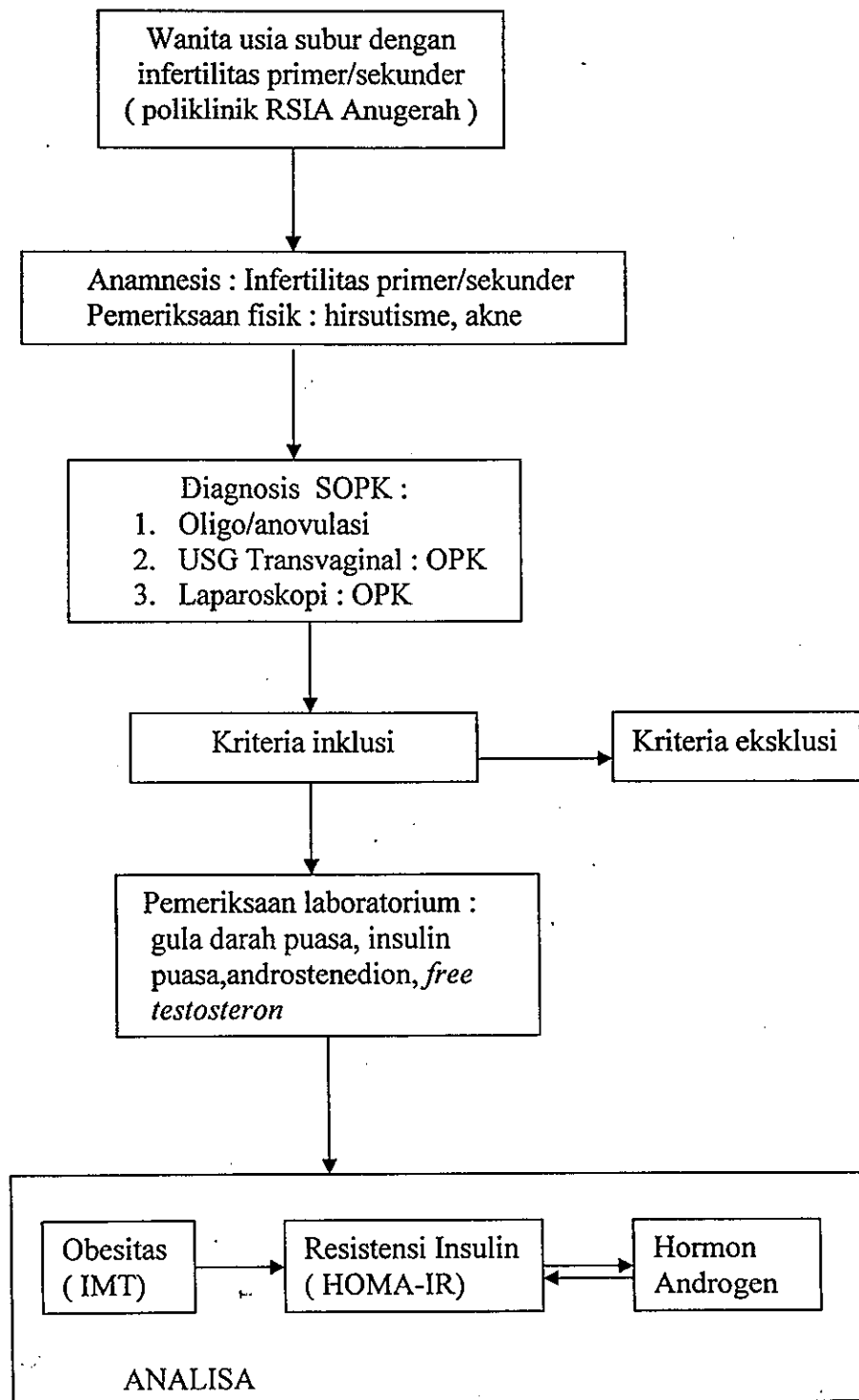
- Infertilitas : Pasangan usia subur yang sudah 1 tahun menikah atau lebih yang belum mempunyai keturunan.
- Laparoskopi : Diperiksa dengan instrumen laparoskopi WISAP. Ovarium akan terlihat membesar dengan gambaran beberapa kista serta tunika albugenia yang tampak putih, licin dan mengkilat menyerupai kulit kerang diselingi oleh kista kecil-kecil kebiruan yang membayang di bawah korteks ovarium.

- Oligomenore : siklus haid ≥ 35 hari.
- Anovulasi : Problem yang bisa muncul dalam berbagai variasi klinik : amenore, mens yang irregular, hirsutisme, infertilitas.
- Hirsutisme : Pertumbuhan rambut yang berlebihan pada wajah dan tubuh yang disebabkan oleh hormon androgen yang berlebihan.
- Glukosa darah puasa : hasil pemeriksaan glukosa darah dalam mg/dl yang diperiksa dari darah vena setelah puasa selama 10 jam. Pemeriksaan dikerjakan di laboratorium RSIA Anugerah dengan metode heksokinase.
- Insulin puasa : Diperiksa dari darah vena setelah puasa 10 jam . Nilai normal berdasarkan alat yang dipakai : 0 – 22 uIU/L. Pemeriksaaan dilakukan di laboratorium GAKI dengan metode *Coat-A-Count Insulin*.
- Androstenedion : Nilai normal untuk wanita 0,4 – 2,7 ng/mL. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium GAKI dengan metode *Coat-A-Count Direct Androstenedion*.
- *Free testosteron* : Nilai normal untuk wanita umur 20 – 39 tahun : 0,06 – 2,57. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium GAKI denga metode *Coat-A-Count free testosteron*.

F. Analisis data

Dilakukan *entry* dan koding terhadap semua data yang didapat. Data hasil penelitian disajikan dalam tabel-tabel dan grafik. Dilakukan uji deskriptif terhadap sebaran dari data penelitian, selanjutnya dilakukan analisis *Fischer exact test* untuk mengetahui hubungan/perbedaan variabel-variabel terhadap variabel resistensi insulin. Data hormonal disajikan dalam bentuk boxplot dengan median dan *confidence interval* 95%. Semua data dianalisis menggunakan bantuan komputer dengan software SPSS 10.05 for win. Hasil analisis dinyatakan bermakna bila terdapat nilai $p < 0,05$.

G. ALUR PENELITIAN



Gambar 5. Alur penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Ciri kasus penelitian

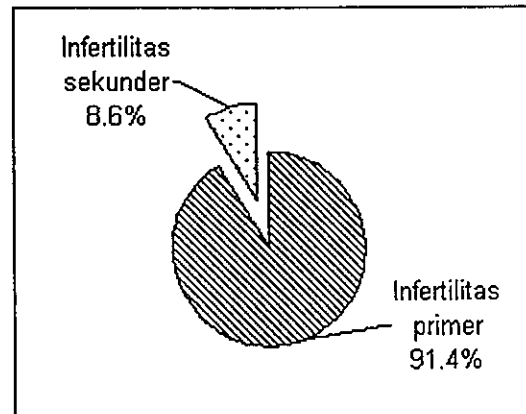
Pada penelitian ini didapatkan 35 populasi terjangkau wanita usia subur penderita SOPK di RSIA Anugerah Semarang. Umur termuda subjek penelitian adalah 23 tahun dan umur tertua 39 tahun dengan rerata umur $30,8 \pm 4,0$ tahun.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan rerata kadar gula puasa $87,1 \pm 1,3$ mg/dl. Sedangkan rerata kadar insulin puasa $13,7 \pm 17,5$ μ UI/ml.

Tabel 6. Karakteristik klinik subjek penelitian SOPK (N = 35)

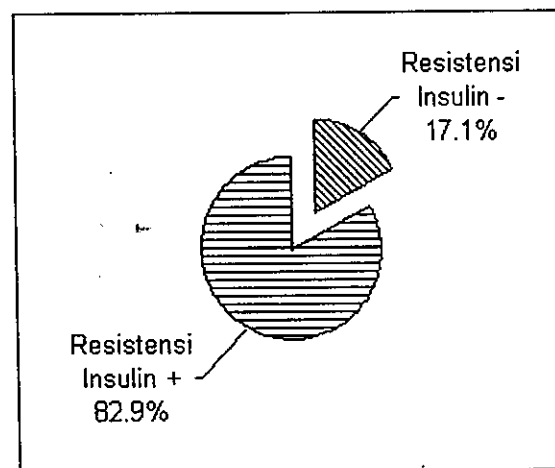
Variabel	
Umur (tahun)	30.8 ± 4.0
Rerata IMT(kg/m^2)	21.6 ± 2.7
Rerata kadar gula puasa (mg/dl)	87.1 ± 1.3
Rerata kadar insulin puasa (μ UI/ml)	13.7 ± 17.5
Infertilitas primer/sekunder	35 (100.0%)
Lama infertilitas (tahun)	5.8 ± 4.3
Oligomenore	10 (28.6%)
Obes	9 (25.7%)
Non obes	26 (74.3%)
Resistensi insulin (+)	29 (82.9%)
Resistensi insulin (-)	6 (17.1%)
Hirsutisme	27 (77.1%)
Akne	26 (74.3%)
USG Transvaginal : OPK	35 (100.0%)
Laparoskopi: OPK	35 (100.0%)
Androstenedion meningkat	12 (34.3 %)
Androstenedion normal	23 (65.7%)
Free-testosteron meningkat	6 (17.1%)
Free testosteron normal	29 (82.9%)

Pada 35 subjek penelitian SOPK tersebut semuanya datang dengan infertilitas, didapatkan 8.6 % infertilitas primer dan 91.4 % infertilitas sekunder. Adapun lama infertilitas pada subjek penelitian ini $5,8 \pm 4.3$ tahun.



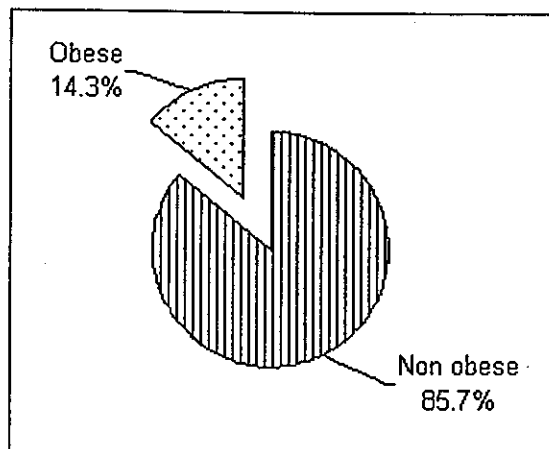
Gambar 6 Profil SOPK terhadap jenis infertilitas

Ditinjau dari jenis resistensi insulin yang dihitung dengan menggunakan HOMA-IR, kasus tersebut terdiri dari 82,9 % dengan resistensi insulin dan 17,1 % tanpa resistensi insulin.



Gambar 7. Profil SOPK terhadap Resistensi Insulin

B. Jenis Obesitas



Gambar 8. Profil SOPK terhadap Indeks Massa Tubuh

Pada penelitian ini dengan menghitung indeks massa tubuh ternyata didapatkan 14,3% penderita obes dan 85,7% non-obes, dalam hal ini dipakai kriteria asia pasifik (obes ≥ 25 kg/m²).

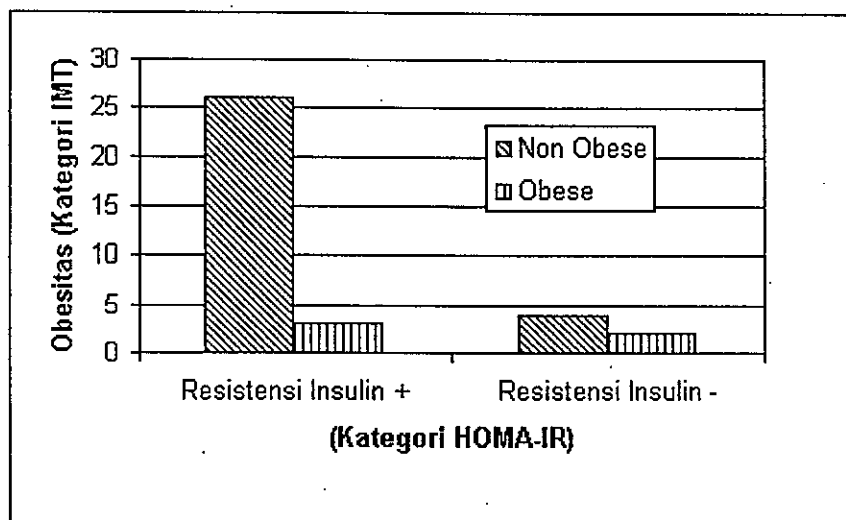
Pada kelompok dengan resistensi insulin (+) ternyata didapatkan 89,7% non obes dan 10,3% obes. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-) didapatkan 85,7% non obes dan 14,3%-nya obes.

Pada tabel 7 dan gambar 7 tampak jelas bahwa pada kelompok dengan atau tanpa resistensi insulin, jumlah subjek penelitian yang non obes lebih banyak dibandingkan obes.

Tabel 7. Hubungan resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK

		IMT		Total
		Obese	Non Obese	
Kategori HOMA - IR	Resistensi Insulin +	3 (10,3%)	26 (89,7%)	29 (100 %)
	Resistensi Insulin -	2 (33,3%)	4 (66, 7%)	6 (100 %)
Total		5 (14,3%)	30 (85,7%)	35 (100 %)

Fischer exact test $p=0,195$



Gambar 9. Grafik kategori IMT terhadap resistensi insulin

C. Hubungan resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion dan free testosterone

Dari hasil pemeriksaan hormon androstenedion ternyata didapatkan 34,3% nilainya meningkat dan 65,7% normal.

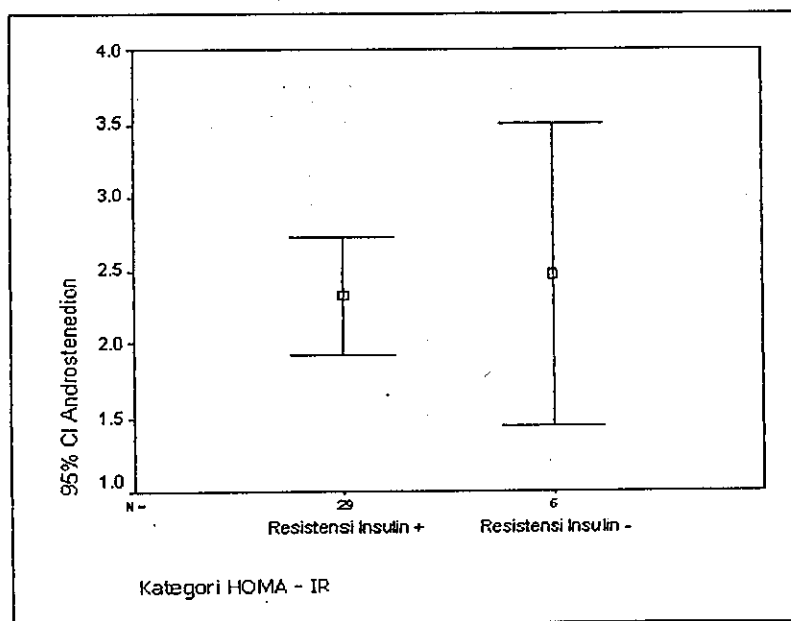
Pada kelompok dengan resistensi insulin (+) ternyata 37,9% menunjukkan peningkatan hormon andostenedion dan 62,1% normal. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin

(-) ternyata 16,7% menunjukkan peningkatan hormon androstenedion dan 83,3% normal (tabel 8, gambar 10).

Tabel 8. Hubungan resistensi insulin dengan hormon androstenedion

		Kategori Androstenedion		
		Meningkat	Normal	Total
Kategori HOMA - IR	Resistensi Insulin +	11 (37.9 %)	18 (62.1 %)	29 (100 %)
	Resistensi Insulin -	1 (16.7 %)	5 (83.3 %)	6 (100 %)
Total		12 (34.3 %)	23 (65.7 %)	35 (100 %)

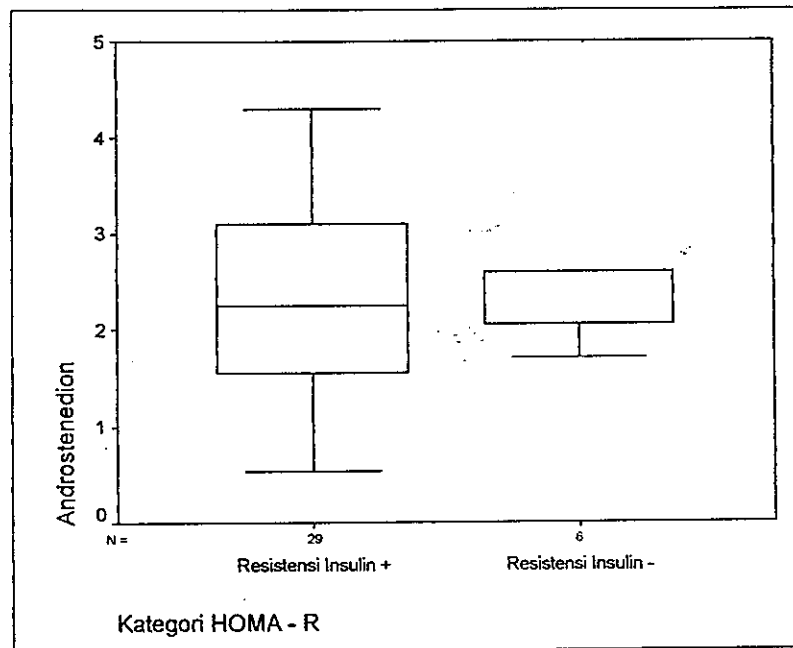
Fischer exact test $p=0,640$



Gambar 10. Grafik variabilitas pengukuran hormon androstenedion terhadap resistensi insulin.

Gambar 10 menunjukkan variabilitas pengukuran dengan menggunakan error bar , perhitungannya dengan menghitung mean dari hasil pengukuran hormon kemudian diurutkan.

Bila dihitung dengan menggunakan median, maka tampilan grafik boxplotnya akan terlihat seperti pada gambar 11 dibawah ini.



Gambar 11. Grafik variabilitas pengukuran hormon androstenedion terhadap resistensi insulin (box plot)

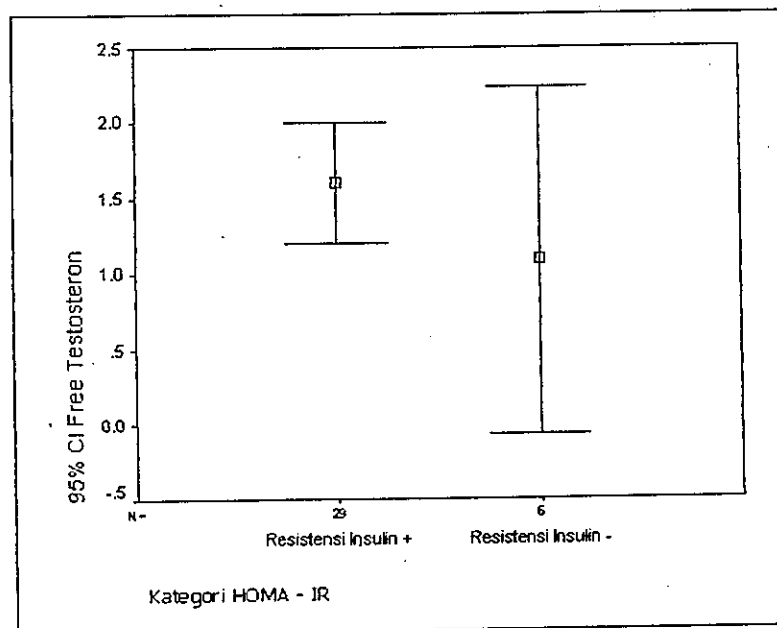
Dari hasil pemeriksaan hormon *free testosterone* ternyata didapatkan 17,1% nilainya meningkat dan 82,9% normal.

Pada kelompok dengan resistensi insulin (+) ternyata 17,2% menunjukkan peningkatan hormon *free testosterone* dan 82,8% masih normal. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-) ternyata 16,7% menunjukkan peningkatan hormon *free testosterone* dan 83,3% masih normal.(tabel 9, gambar 11).

Tabel 9. Hubungan resistensi insulin dengan hormon free testosterone

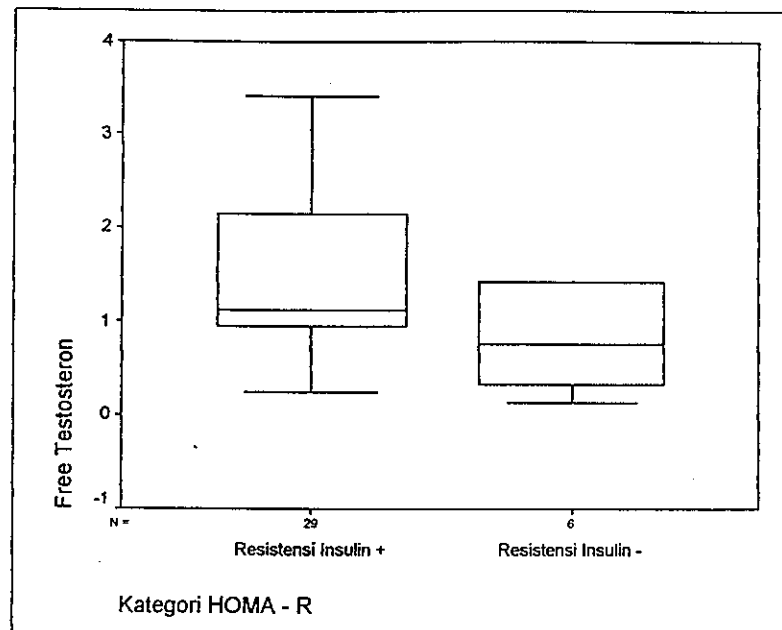
		Kategori free testosterone		
		Meningkat	Normal	Total
Kategori HOMA - IR	Resistensi Insulin +	5 (17.2%)	24 (82.8%)	29 (100.0%)
	Resistensi Insulin -	1 (16.7%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)
Total		6 (17,1%)	29 (82.9%)	35 (100.0%)

Fischer exact test $p=1,000$



Gambar 12. Grafik variabilitas pengukuran hormon *free testosterone* terhadap resistensi insulin.

Gambar 12 menunjukkan variabilitas pengukuran hormon free testosterone dengan menggunakan perhitungan mean (error bar). Bila menggunakan nilai median maka tampilan grafik boxplotnya seperti terlihat pada gambar 13.



Gambar 13. Grafik variabilitas pengukuran hormon *free testosteron* terhadap resistensi insulin (boxplot)

BAB V

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* disain. Pada penelitian ini didapatkan 35 populasi terjangkau wanita usia subur penderita SOPK di RSIA Anugerah Semarang. Pada 35 subjek penelitian SOPK tersebut semuanya datang dengan infertilitas, didapatkan 8,6% infertilitas primer dan 91,4% infertilitas sekunder.

A. Insidens resistensi insulin pada penderita SOPK

Dari 35 populasi terjangkau penderita SOPK pada penelitian ini ternyata bila dihitung dengan menggunakan HOMA-IR, kasus tersebut terdiri dari 82,9% dengan resistensi insulin dan 17,1 % tanpa resistensi insulin. Hasil tersebut hampir sama dengan penelitian Lobo¹ yang menyatakan bahwa 80% dari SOPK disebabkan oleh resistensi insulin. Sedangkan SOPK tanpa resistensi insulin bisa disebabkan oleh kegemukan, ekspresi berlebihan pada P450c17 α , dopamin polimorfis, gangguan produksi LH, gangguan penurunan IGFBP. Temuan resistensi ini selanjutnya akan menjadi pegangan yang sangat berguna untuk menangani pasien SOPK selanjutnya. Hal ini diperkuat dengan pemberian metformin dan troglitazone pada kasus SOPK yang resisten maupun yang tidak resisten dengan klomifen sitrat telah terbukti dapat memperbaiki siklus haid dan ovulasi.²⁸

B. Hubungan resistensi insulin dengan obesitas

Pada penelitian ini dengan menghitung indeks massa tubuh ternyata didapatkan 25,7% penderita obes dan 74,3% non-obes, dalam hal ini dipakai kriteria asia pasifik (obes ≥ 25 kg/m²).

Pada kelompok dengan resistensi insulin (+) ternyata didapatkan 89,7% non obes dan 10,3% obes. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-) didapatkan 85,7% non obes dan 14,3%-nya obes. Tidak berbeda bermakna $p=0,195$.

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang berbeda dengan beberapa penelitian tentang SOPK yang telah dipublikasikan, dimana jumlah penderita SOPK non-obese yang mengalami resistensi insulin lebih banyak dari pada penderita SOPK obese. Muharam dkk menemukan insiden kegemukan pada kelompok SOPK dengan resistensi insulin sebesar 68,6% , sebaliknya proporsi kegemukan pada kelompok tanpa resistensi insulin hanya 25% (4 dar 16 kasus). Penelitian lain¹⁶ menemukan proporsi kegemukan pada SOPK dengan resistensi insulin berkisar antara 16 – 80% bergantung pada populasinya.

Penelitian ini menunjukkan bahwa resistensi insulin yang terjadi tidak selalu bergantung pada kegemukan. Kenyataan ini mungkin disebabkan oleh suatu mekanisme intrinsik tertentu yang tidak dipengaruhi oleh kegemukan terhadap timbulnya resistensi insulin (sesuai dengan *The Rotterdam ESHEE/ARM 2003*).

C. Perubahan kadar hormon androgen pada SOPK

Dari hasil pemeriksaan hormon androstenedion ternyata didapatkan 34,3% nilainya meningkat dan 65,7% normal.

Pada kelompok dengan resistensi insulin resistensi insulin (+) ternyata 37,9% menunjukkan peningkatan hormon andostenedion dan 62,1% normal. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-) ternyata 16,7% menunjukkan peningkatan hormon androstedion dan 83,3% normal. Tidak berbeda bermakna $p=0,640$

Dari hasil pemeriksaan hormon *free testosteron* ternyata didapatkan 17,1% nilainya meningkat dan 82,9% normal.

Pada kelompok dengan resistensi insulin (+) ternyata 17,2% menunjukkan peningkatan hormon *free testosterone* dan 82,8% normal. Sedangkan pada kelompok dengan resistensi insulin (-) ternyata 16,7% menunjukkan peningkatan hormon *free testosterone* dan 83,3% normal. Tidak berbeda bermakna $p=0,640$

Dari data tersebut tampak bahwa pada penelitian ini gambaran hormon androstenedion dan *free-testosterone* antara kelompok SOPK dengan resistensi insulin dan tanpa resistensi insulin secara statistik tidak berbeda bermakna. Teori yang dipercaya akhir-akhir ini menyatakan bahwa hiperinsulinemia timbul lebih dahulu daripada hiperandrogenemia, tetapi hasil pemeriksaan hormon androgen penderita SOPK pada penelitian ini belum bisa menunjukkan hasil yang signifikan berdasarkan teori tersebut. Perlu pengukuran berulang dalam jangka waktu tertentu dengan memperhatikan siklus haid dan ovulasi penderita untuk bisa membuktikan teori tersebut.

Pada penelitian ini, sebagian penderita telah mendapatkan terapi dengan chlormifen sitrat. Jadi walaupun secara klinis gambaran hirsutisme dan akne banyak didapat, kadar hormon androgen dalam sirkulasi sudah mulai turun karena pengaruh terapi chlormifen sitrat. Sebaiknya untuk bisa mendapatkan hubungan antara resistensi insulin dengan hiperandrogen dipilih pasien SOPK yang belum mendapat terapi / masih murni.

Hubungan antara resistensi insulin dan hiperandrogen pada penderita ini lebih bersifat asosiasi, karena ada beberapa variabel perantara yang tidak bisa diukur dalam penelitian ini (SHBG, IGFBP-1). Hal ini merupakan keterbatasan dalam penelitian ini.

D. Manfaat temuan resistensi insulin (HOMA-IR) yang mendasari SOPK.

Pemakaian HOMA-IR untuk menentukan resistensi insulin yang perhitungannya menggunakan pengukuran insulin puasa dan glukosa plasma puasa memberikan cara yang lebih mudah dan murah untuk mendiagnosis adanya resistensi insulin pada SOPK. Adanya

kemudahan dalam mendiagnosis resistensi insulin pada SOPK akan memberikan sokongan besar bagi deteksi dini adanya penyakit-penyakit yang terkait dengan hiperinsulinemia tersebut , misalnya diabetes mellitus, dislipidemia, penyakit jantung koroner dan hipertensi . Dengan mengetahui dasar penyebab SOPK tanpa harus melakukan pemeriksaan USG transvaginal/laparoskopi yang masih mahal di Indonesia, akan memberikan jalan untuk pemilihan pengobatan yang lebih rasional pada penyakit ini.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- Frekuensi resistensi insulin dengan metode HOMA-IR pada penderita SOPK adalah sebesar 82,9%.
- Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara resistensi insulin dengan obesitas pada penderita SOPK.
- Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara resistensi insulin dengan perubahan hormon androstenedion, free testosterone pada penderita SOPK..

Saran

- Resistensi insulin sebaiknya diperiksa pada penderita SOPK karena bisa digunakan untuk menentukan terapi pada SOPK dan deteksi dini penyakit-penyakit yang berkaitan dengan hiperinsulinemia.
- Penggunaan metode HOMA-IR bisa merupakan salah satu alternatif pada resistensi insulin karena sederhana, mudah dikerjakan dan murah biayanya.
- Pada wanita usia reproduksi dengan resistensi insulin sebaiknya diperiksa untuk mencari ada/tidaknya SOPK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lobo RA. A Unifying Concept for Polycystic Ovary syndrome. In : Chang RJ, Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachusetts. 1996 : 334 – 52.
1. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The Insulin Related Ovarian Regulatory System in Health and Disease. *Endocrine Reviews*. 1999;20(4):535-82.
2. Book CB, Dunaif A. Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome. In : Chang RJ, Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachusetts. 1996 : 117-25
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the Polycystic Ovary. In : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. USA . 1999: 421 – 522
4. Bonora E, Targher MD, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis Model Assesment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57 – 63.
5. Matthews DR, Hoskes JP, Naylor BA, TreacherDF, Turner RC. Homeostasis Model Assesment : nsulin resistance and beta-cell fuction from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
6. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on Spontaneous and Clomiphen Induced Ovulation in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1876 – 80.
7. Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. Hypothalamic-Pituitary Dynamics in Polycystic Ovary Syndrome. In : Chang RJ, Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachusetts. 1996 : 254 - 64.

8. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on Diagnostic Criteria and Long-term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1): 19-25.
9. Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, Adams JM, Hall JE. Specific factors Predict the Response to Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Therapy in Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2428-36.
10. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;30(4):435-42.
11. Conway GS, Honour JW, Jacob HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. 1989. *Clin Endocrinol*. 1989;30(4):459-70.
12. Frank S., Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol*. 1989;31:87-120.
13. Apter d, Butzow T, Laughlin GA & Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with hyperandrogenism: relevance to developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):119-25.
14. Apter D, Butzow T, Laughlin GA & Yen SS.. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2966-73.
15. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(1):156-58
16. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA*. 1999;28(2):295-324.

17. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.*1995;16(3):322-53.
18. Adashi EY. Hyperinsulinemic Androgenism : A Pathophysiologic Paradox. In : Chang RJ, Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachusetts. 1996 : 245 – 64
19. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 1989;57:356-9.
20. Dunaif A, Wu X, Lee A, Kandarakis ED. Defects in Insulin Receptor Signaling in Vivo in the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281: 392 – 99.
21. Azziz R. Editorial :Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Molecular Defects of Insulin Signaling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(9): 4085-93.
22. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB et al. Decreased Insulin Receptors (IR) Autophosphorylation in Fibroblasts from Patients with PCOS Effects of Serine Kinase Inhibitors and IR Activators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(9): 4088-93.
23. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a Unique Disorders of Insulin Action associated with an Increased Risk of Insulin Action Associated with an Increased Risk of Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1995;98(suppl 1A):33S-9S.
24. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin Regulation of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in Obese Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355

25. Watson H, Willis D, Mason H, et al. The effect of Ovarian Steroids, Epidermal Growth Factor, Insulin-Like Growth factor Receptor. In Proceedings of the Endocrine Society, 79th Annual Meeting. Endocrine Society Press. Minneapolis. 1997:389
26. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheik A, Goulier A, Poretsky L. Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome : What is the Role of Obesity ?. *Metabolism*. 2004;53: 358 – 76.
27. Poison DW, Adams J, Wadsworth J. Polycystic Ovaries: A Common Findinf in Normal Woman. *Lancet* 1998; 1:870-2.
28. Syritsa A. Transvaginal ultrasound-guided electrocautery of the ovaries in infertile patients wit polycystic ovarian disease. *International Journal of Gynecology & Obstetric* 63 (1998)293-4.
29. Khalid A. Irregular or absent periods-what can an ultrasound scan tell you?. *Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2004;18(1):3-11.
30. Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory Evaluation of Hirsutisme. *Clinical Obstet gynecol* 1991;34(4):805-16.
31. Tulandi T. Laparoscopic Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome. In: Tulandi T, atlas of laparoscopic and Hysteroscopic techniques for gynecologists 2nd ed. WB Saunders . London. 1999:93-5.
32. Adam JMF. Sindroma Metabolik Epidemiologi, Kriteria Diagnosis dan Penatalaksanaan In S. Soegondo, H. Sudoyo, I Subekti, R. Gustaviani (eds). *New Advance on Endocrine Aspect of Obesity and Lipidology Update*. PB Perkeni. 2004 : 22-44.
33. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2002*: 1-37.
34. Samsulhadi. *Obesitas dan Kesehatan Reproduksi Wanita (Aplikasi klinik berbasis Molekuler)*. Dalam Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahyo Ari, Tandra A. *National Obesity Symposium I*. 2002 :75-83.